

PCT/EP 03/50712

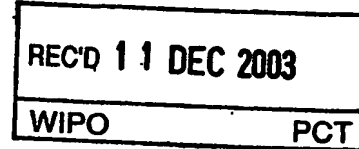


PCT/EP 03/50712

ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

A-1200 Wien, Dresdner Straße 87

Kanzleigebühr € 20,00
Schriftengebühr € 78,00



Aktenzeichen A 1778/2002

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

**die Firma C.Y.L. Handelsges.m.b.H.
in A-8010 Graz, Heinrichstraße 22
(Steiermark),**

am 27. November 2002 eine Patentanmeldung betreffend

**"Mittel mit zerstörender Wirkung auf maligne Tumore sowie Verfahren
zu seiner Herstellung",**

überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung mit der
ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten
Beschreibung übereinstimmt.

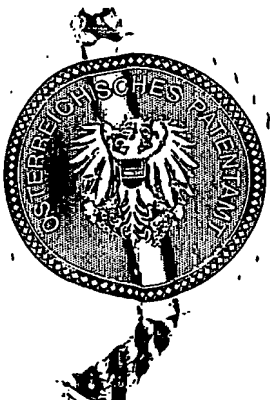
**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Österreichisches Patentamt
Wien, am 23. Oktober 2003

Der Präsident:



HRNCIR
Fachoberinspektor



BEST AVAILABLE COPY

A1778/2002

16Se/40.036

Urtext

(51) Int. Cl. :

AT PATENTSCHRIFT

(11) Nr.

(Bei der Anmeldung sind nur die eingerahmten Felder auszufüllen - bitte fett umrandete Felder unbedingt ausfüllen!)

(73)	Patentinhaber: C.Y.L. Handelsges.m.b.H. Graz (AT)
(54)	Titel: Mittel mit zerstörender Wirkung auf maligne Tumore sowie Verfahren zu seiner Herstellung
(61)	Zusatz zu Patent Nr.
(66)	Umwandlung von GM /
(62)	gesonderte Anmeldung aus (Teilung): A
(30)	Priorität(en):
(72)	Erfinder:

(22) (21) Anmeldetag, Aktenzeichen: 2002 11 27 , A /

(60) Abhängigkeit:

(42) Beginn der Patentdauer:

Längste mögliche Dauer:

(45) Ausgabebetrag:

(56) Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mittel mit zerstörender Wirkung auf maligne Tumore, das als Wirkstoffe alpha-Ketoglutararsäure und mindestens eine in enzymunabhängiger Reaktion zur Azomethinbildung befähigte Verbindung aus der Gruppe 5-Hydroxymethylfurfural, Dehydroascorbinsäure, Maltol und Vanillin umfasst, wobei vorzugsweise das Masseverhältnis der Ketoglutararsäure zu der mindestens einen zur Azomethinbildung befähigten Verbindung größer als 1:1, insbesondere 2:1 bis 12:1, ist.

10 Solch ein Mittel ist in der EP 326826 B1 beschrieben.

Es ist bekannt, dass bei einer Reihe von Patienten mit malignen Tumoren eine hochsignifikante Vermehrung von alpha-Ketoglutararsäure im Blut feststellbar ist. Dieser erhöhte Blutspiegel beruht auf einer Störung des Zitronensäurezyklus in den Zellen des Tumors, die zu einer Anreicherung von alpha-Ketoglutararsäure im Tumor führt. Da die alpha-Ketoglutararsäure durch ihren stark sauren pH-Wert für den Tumor schädlich ist, wird diese Säure in vermehrtem Maße vom Tumor ausgeschieden, wobei das Vorhandensein von Ammoniak oder Aminen dieser Ausschleusung dient.

Die Wirkung des in der EP 326826 B1 beschriebenen Mittels beruht darauf, dass alpha-Ketoglutararsäure in höherer Konzentration Tumorzellen zerstört. Es genügt aber nicht, alpha-Ketoglutararsäure dem Tumor zuzuführen, man muss auch die Ausschleusung der alpha-Ketoglutararsäure aus dem Tumor möglichst unterbinden. Dieses Mittel enthält daher als Wirkstoff nicht nur alpha-Ketoglutararsäure, durch deren Verabreichung der hohe Blutspiegel noch zusätzlich erhöht wird, sondern auch einen weiteren Wirkstoff, der in enzymunabhängiger Reaktion Ammoniak und Amine unter Azomethinbildung zu binden vermag, die dann für die Ausschleusung der alpha-Ketoglutararsäure fehlen, sodass die Ausschleusung der alpha-Ketoglutararsäure aus dem Tumor dadurch gehemmt wird. Als solche Substanzen werden in der EP 326826 B1 5-Hydroxymethylfurfural, Dehydroascorbinsäure, Maltol und Vanillin genannt, wobei 5-Hydroxymethylfurfural besonders bevorzugt ist. Die Anreicherung der alpha-Ke-

toglutarsäure im Tumor hat zur Folge, dass es zu einer bis zur völligen Eliminierung des Tumors führenden Schädigung desselben kommt. Voraussetzung ist hierbei, dass die maligne Erkrankung mit einer Erhöhung des alpha-Ketoglutarsäurespiegels im Blut des Patienten einhergeht. Die Wirkung des Präparates gemäß AT 393.221 B1 wurde anhand von klinischen Studien bestätigt.

Es ist auch bekannt, dass Selenverbindungen bei Patienten, die an bestimmten malignen Erkrankungen leiden, eine begünstigende Wirkung besitzen. So wird in der Publikation von A. Pakdaman in Biol.-Trace-Elem-Res. 1998 April-May; 62 (1-2) 1-6 beschrieben, dass die Verabreichung einer Selenverbindung, nämlich Na-Selenit, an Patienten, die an einem malignen Gehirntumor leiden, zu einer Verbesserung des Allgemeinbefindens der Patienten führt, dass sich unter anderem bei allen behandelten Patienten auch eine Besserung der Zahl an Erythrocyten, eine Besserung der Hämoglobinwerte und der Zahl der Thrombocythen einstellt. 76% dieser Patienten verspürten außerdem ein Abnehmen von unangenehmen Nebenwirkungen. Als besonders vorteilhaft wird die Anwendung von Selenit bei jenen Patienten mit Gehirntumor beschrieben, die die Oxygen-Therapie erhielten. Ob bei dieser Medikation auch die Krebserkrankung selbst gebessert wird, ist nicht erwähnt. An sich ist zu Selenverbindungen gemäß der Literatur zu sagen, dass sie in erster Linie als Mittel zur Verhütung von Krebs angesehen werden. Sie werden nicht als Therapeutikum zur Behandlung von Krebs betrachtet, sondern als Mittel zur Verhütung von Krebs. Sie werden dabei zumeist als Nahrungsergänzung angesehen und mit Gemüsesorten kombiniert. So wurden in der Literatur z.B. Kombinationen mit Knoblauch, Zwiebel oder Broccoli genannt.

Mit der Krebsvorbeugung befassen sich auch Jian C., Jiang W., Ip Cl., Ganther H. und Lu J. in ihrer Arbeit "Selenium-induced inhibition of Angiogenesis in Mammary Cancer at chemopreventive levels of intake". Molecular Carcinogenesis 26,213-225, (1999).

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob die Krebsvorbeugung darauf zurückzuführen sei, dass die krebsvorbeugende Wirkung von Selen zumindest zum Teil durch Hemmung von mit einem Krebsgeschehen assoziierter Angiogenese verbunden sein
5 könnte. Für diese Untersuchungen wurden Ratten herangezogen, die durch Verabreichung von I-Methyl-I-nitrosoharnstoff ein Mammacarcinom entwickelt hatten. An diesen Ratten wurde die Dichte von Mikro-Gefäßen untersucht, wenn den Ratten Selen in Form von Knoblauch, der mit Selen angereichert wurde, als Na-
10 trium-selenit oder als Se-methylselenocystein verabreicht wurde. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Dichte der intratumoralen Mikro-Gefäße im Mammacarcinom signifikant reduziert worden war. Zu der Substanz Se-methyl-selenocystein wurde keine Angabe über eine Herstellungsmöglichkeit genannt,
15 sondern nur festgestellt, dass diese Substanz ein Bestandteil des in Knoblauch angereicherten Selens sei. Man sah an diesen Versuchen, die in vitro und in vivo durchgeführt wurden, eine Möglichkeit, dass die antiangiogene Aktivität der Mechanismus der krebsvorbeugenden Wirkung sein könnte.

20 In ihren Bemühungen, das Präparat gemäß EP 326826 B1 zu optimieren, stießen die Erfinder der vorliegenden Anmeldung auf die Veröffentlichung von Jiang C. et al., die oben zitiert ist, und stellten insofern eine gewisse Parallelität mit dem Mittel gemäß der oben zitierten Patentschrift fest, als die
25 antiangiogene Wirkung von Selenverbindungen, die im Falle von Krebserkrankungen die Dichte der Mikrogefäße des Tumors reduziert, zu einer Einschränkung in der Versorgung des Tumors führt.

Da die Erfinder der vorliegenden Anmeldung vermuteten, dass
30 die antiangiogene Aktivität von Selenverbindungen ebenfalls einen Weg zur Zerstörung des Tumors darstellen könnte, wurden Untersuchungen durchgeführt, die zeigen sollten, ob die Wirkung der Selenverbindungen auch bei anderen Krebsformen zu einer Störung der Angiogenese im Tumor führen würde oder
35 nicht. Ferner musste untersucht werden, in welcher Form Selen dem Präparat gemäß der EP 326826 B1 zugesetzt werden könnte.

So wurde zunächst versucht, Selen in Form von Selenit einzusetzen. Diese Substanz erwies sich jedoch als nicht brauchbar, weil sofort eine Reaktion der alpha-Ketoglutar säure mit dem Selenit einsetzte, die zur Folge hatte, dass amorphes Selen ausfiel. Man hoffte jedoch, diese Redoxreaktion unterbinden zu können, wenn Selen in organischer Bindung eingesetzt wird. Als eine solche Verbindung wurde schließlich Selenomethionin herangezogen. Ein Versuch ergab, dass diese Selenverbindung mit der alpha-Ketoglutar säure nicht reagierte. Es zeigte sich jedoch, dass auf Grund der freien Aminogruppe des Selenomethionins diese mit der Ketoglutar säure die Maillardreaktion einging, die bei höheren Temperaturen, wie sie bei der Hitzesterilisation benötigt wird, besonders begünstigt werden würde.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die Substanz N-Acetyl-seleno-L-methionin alle erhobenen Forderungen hinsichtlich einer Verträglichkeit mit der alpha-Ketoglutar säure erfüllte. Es zeigte sich jedoch, dass bei Einsatz dieser Verbindung als Ergänzung zur Rezeptur gemäß EP 326826 B1 die Gefahr eines Einbaues dieser Substanz in Körperproteine bestand, wodurch die erhoffte Wirkung des N-Acetyl-seleno-L-methionins geschmälert bzw. vollständig verloren gehen würde. Überraschenderweise zeigte sich jedoch, dass der Zusatz N-Acetyl-L-methionin in einer Menge, die etwa das Hundertfache der Menge an N-Acetyl-seleno-L-methionins beträgt, den Einbau von N-Acetyl-seleno-L-methionin in Proteine unterbindet. Bei Versuchen auf Basis der durch die Vorarbeiten sich ergebenden Rezeptur zeigte sich unerwarteterweise, dass das N-Acetyl-seleno-L-methionin zusammen mit den Wirkstoffen der Zusammensetzung gemäß EP 326826 B1 eine Wirkungssteigerung bewirkt, die über eine additive Wirkung hinausgeht und überraschenderweise als Synergismus einzustufen ist.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demnach ein Mittel der eingangs genannten Art, das weiters N-Acetyl-seleno-L-methionin und N-Acetyl-L-methionin enthält, wobei Letzteres im Überschuss gegenüber Ersterem vorliegt.

Das erfindungsgemäße Mittel enthält somit (zumindest) vier Wirkstoffe, nämlich alpha-Ketoglutarsäure, eine oder mehrere Verbindungen, die zur Azomethinbildung mit Ammoniak oder Aminen, die im Tumor vorhanden sind und unter anderem der Ausschleusung der alpha-Ketoglutarsäure aus dem Tumor dienen, befähigt sind, N-Acetyl-seleno-L-methionin und N-Acetyl-L-methionin. Dieses Mittel ist in der Lage, das Ausschleusen von alpha-Ketoglutarsäure aus dem Krebsgewebe zu verhindern und dadurch einen hohen Spiegel an dieser Säure im Tumorgewebe zu erzeugen, der letztlich zur Vernichtung des Tumors führt. Als zur Azomethinbildung befähigte Verbindung ist besonders 5-Hydromethylfurfural hervorzuheben.

Es ist günstig, wenn das Masseverhältnis von alpha-Ketoglutarsäure zu N-Acetyl-seleno-L-methionin 100:1 bis 20000:1, vorzugsweise 500:1 bis 10000:1, beträgt und das Masseverhältnis von N-Acetyl-L-methionin zu N-Acetyl-seleno-L-methionin 20:1 bis 300:1, vorzugsweise 50:1 bis 100:1, beträgt.

Das N-Acetyl-seleno-L-methionin ist als Substanz in der Literatur beschrieben und kann z.B. nach W. Karnbrock et al. J.Am.Chem.Soc. (1996), 118 (4), 913-14 mit guter Ausbeute hergestellt werden. Eine Verwendung dieser Substanz als Wirkstoff in der Krebstherapie ist bisher nicht beschrieben worden. Auch eine andere Indikation ist nicht gefunden worden.

Das erfindungsgemäße Mittel entfaltet vor allem dann eine besonders gute Wirkung, wenn das Masseverhältnis der alpha-Ketoglutarsäure zur zur Azomethinbildung befähigten Substanz 2:1 bis 12:1 beträgt.

Wenn das Mittel in wässriger Lösung vorliegt, soll das N-Acetyl-seleno-L-methionin vorzugsweise in einer Menge von 1,4-2,3 mg/l und das N-Acetyl-L-methionin in einer Menge von 70-230 mg/l vorliegen. Es ist nicht zielführend, bei einer hohen Menge von alpha-Ketoglutarsäure, z.B. von 16 g/l, die Menge an N-Acetyl-seleno-L-methionin über die 2,3 mg/l hinaus zu erhöhen. Natürlich wird diese Selenverbindung jedoch innerhalb des Bereiches von 1,4-2,3 mg/l der alpha-Ketoglutarsäuremenge im Präparat angepasst. Sie beträt üblicherweise

etwa 0,1 Masse-%. Die einzusetzende Menge an N-Acetyl-L-methionin wird innerhalb der angegebenen Grenzen nach der vorliegenden Menge der Selenoverbindung gewählt.

Unter den zur Azomethinbildung befähigten Verbindungen ist
5 das 5-Hydroxymethylfurfural am besten geeignet.

Es hat sich ferner als günstig erwiesen, dem erfindungsgemäßen Mittel ein Monosaccharid, insbesondere Glucose, Fructose oder ein Gemisch derselben, zuzusetzen, da die sauren Metabolite derselben die Wirkung der alpha-Ketoglutar säure
10 auf den malignen Tumor unterstützen und überdies auch eine stabilisierende Wirkung auf das Mittel ausgeübt wird. Bei Mitteln, die nicht der intravenösen Verabreichung dienen, können anstelle von Monosacchariden auch Disaccharide zugesetzt werden. Auch diese Disaccharide wirken stabilisierend
15 und sind bei oral zu verabreichenden Mitteln auch geschmacksverbessernd.

Die Anwesenheit von hohen Dosen an alpha-Ketoglutar säure, die stark sauer reagiert, birgt die Gefahr in sich, dass die drei weiteren Wirkstoffe des erfindungsgemäßen Präparates
20 ganz oder teilweise zersetzt werden und dadurch der Wirkungsgrad und die Stabilität beeinträchtigt werden. Es ist daher zu empfehlen, den pH-Wert des erfindungsgemäßen Mittels auf einen physiologischen Bereich einzustellen. Besonders vorteilhaft ist ein pH-Bereich von 4-6. Dabei ist darauf zu achten,
25 dass eine Einstellung des pH-Wertes durch Ammoniak oder Amine auszuschließen ist, da diese Substanzen mit der Oxo- gruppe der zur Azomethinbildung befähigten Verbindungen reagieren würden und damit die Wirkung dieser Verbindung unterbunden würde.

30 Für die Einstellung des pH-Wertes ist hingegen die Zugabe von Elektrolyten aus der Gruppe Natriumion oder Kaliumion sehr zu empfehlen, wobei im Falle einer festen Zubereitung die Elektrolyte ganz oder teilweise in Form eines Monosalzes der Ketoglutar säure zugesetzt werden können.

Das Mittel gemäß vorliegender Erfindung wird vorzugsweise als intravenös zu verabreichende Spezialität formuliert, insbesondere in Form einer Infusion.

Mit dieser Darreichungsform kann am verlässlichsten ein
5 gleichmäßig hoher Blutspiegel erzielt werden, durch den die zerstörende Wirkung auf den Tumor voll entfaltet wird. Dies gilt vor allem für solche maligne Erkrankungen, bei denen die Wirkstoffe des erfindungsgemäßen Mittels nur über die Blutbahn herangebracht bzw. in den Tumor eingeschleust werden. Es
10 ist aber möglich, das Mittel für eine orale oder rektale Verabreichung zu formulieren. Diese Form ist dann vorteilhaft, wenn das Mittel über den Verdauungsweg direkt zum Tumor gelangen kann.

Handelt es sich um eine Erkrankung in einer nach außen geöffneten Körperhöhle, kann das erfindungsgemäße Mittel auch als Spülung verabreicht werden.

In der Regel werden aber oral zu verabreichende Formen, wie Kapseln, Tabletten, aber auch Suspensionen oder Lösungen sowie solche Mittel, die rektal verabreicht werden, nicht in
20 der Anfangsphase der Therapie eingesetzt. Diese Therapieformen bieten sich vor allem für die Nachbehandlung von bereits erfolgreich mit dem erfindungsgemäßen Mittel behandelten Patienten an, die bereits in häusliche Pflege entlassen wurden. Ferner können diese Darreichungsformen während einer Infusionstherapie an Tagen in häuslicher Pflege, meistens am
25 Wochenende, vor allem in oraler Form, verabreicht werden, um damit eine Medikationslücke, die den Blutspiegel negativ beeinflussen würde, zu überbrücken.

Für die Formulierung des erfindungsgemäßen Mittels als Infusionslösung hat sich folgende Zusammensetzung sehr bewährt:
30

alpha-Ketoglutarsäure	3-20 g/l
5-Hydroxymethylfurfural	1-3 g/l
N-Acetyl-seleno-L-methionin	1,4-2,3 mg/l
N-Acetyl-L-methionin	70-230 mg/l
35 Glucose	20-100 g/l

Natriumion	60-160 mmol/l
Kaliumion	15-40 mmol/l

wobei mit einer Zusammensetzung für Infusionen

	alpha-Ketoglutarsäure	6,0-16,0 g/l
5	5-Hydroxymethylfurfural	1,0-2,5 g/l
	N-Acetyl-seleno-L-methionin	1,4-2,3 mg/l
	N-Acetyl-L-methionin	70-230 mg/l
	Glucose	20-50 g/l
	Natriumion	70-160 mmol/l
10	Kaliumion	20-40 mmol/l

besonders gute Ergebnisse erzielbar sind. Dies trifft besonders bei Anwendung in der Anfangsphase der Medikation zu. Die in der eigentlichen Behandlungsphase angewandten Tagesdosen sind in der Regel 3-30 g alpha-Ketoglutarsäure, 1-5 g 5-Hydroxymethylfurfural, 1,4-2,3 mg N-Acetyl-seleno-L-methionin und etwa das 100-fache an N-Acetyl-L-methionin.

Bei Präparaten, die in fester oder flüssiger Form formuliert werden und oral oder rektal z.B. bei einer Gastrointestinal-Erkrankung verabreicht werden, liegt die Tagesdosis in der Regel etwas niedriger als bei Verabreichung einer Infusion. Sie beträgt mindestens 3-9 g alpha-Ketoglutarsäure und 0,5-1,5 g 5-Hydroxymethylfurfural sowie die gleichen Mengen an N-Acetyl-seleno-L-methionin und Acetyl-L-methionin wie in den Infusionsrezepturen. Der pH-Wert liegt bei einem oral zu verabreichenden Mittel unter 4.

Für eine Nachbehandlung wird eine noch niedrigere Dosis gewählt, wobei einer Tagesdosis von 2,25 g Ketoglutarsäure und 0,375 g 5-Hydroxymethylfurfural, 1,5-2,0 mg N-Acetyl-seleno-L-methionin und 150-200 mg N-Acetyl-L-methionin der Vorzug gegeben wird.

Zur Herstellung des erfindungsgemäßen Mittels in einer zur intravenösen Verabreichung geeigneten Form wird zunächst die alpha-Ketoglutarsäure in üblicher Weise mit einem physiologisch verträglichen Verdünnungsmittel - wie Wasser - oder

Streckmittel gemischt, die so erhaltene Mischung wird nach etwaigem Zusatz von Glucose oder Fructose durch den Zusatz von Alkalien, nicht aber von Ammoniak oder Aminen, auf einen pH-Wert von 3-6 gebracht, und dieser Mischung werden dann das
5 N-Acetyl-seleno-L-methionin, N-Acetyl-L-methionin und die zur Azomethinbildung befähigte Verbindung zugesetzt. Ist ein Zusatz von Glucose und/oder Fructose vorgesehen, so erfolgt die Zugabe dieser Verbindungen bei Herstellung einer Infusionslösung vor oder gemeinsam mit der Einstellung des pH-Wertes.

10 Im Falle der Herstellung von Mitteln zur oralen Verabreichung wird die Einstellung des pH-Wertes durch Einsatz eines entsprechenden Teiles oder der gesamten Menge der alpha-Ketoglutarensäure in Form eines ihrer Monosalze von Natrium und/oder Kalium vorgenommen, so dass ein pH-Wert von 3-6,
15 vorzugsweise 3, eingestellt wird. Dieser Mischung, der ein festes Streckmittel zugesetzt wird, werden dann noch die drei weiteren Wirkstoffe des erfindungsgemäßen Mittels zugesetzt. Bei dem Wirkstoff, der zur Azomethinbildung befähigt ist, muss bei dessen Auswahl aus den genannten Substanzen beachtet
20 werden, dass die gewählte Verbindung keinen intensiven oder gar unangenehmen Geschmack besitzt. Auch in dieser Hinsicht ist das 5-Hydroxymethylfurfural die beste Wahl.

Ferner ist bei oral zu verabreichenden Formen des Präparates ein Zusatz von Glucose oder eines Gemisches von Glucose
25 und Fructose vorteilhaft, besonders günstig ist jedoch die Einverleibung eines Disaccharides, besonders von Rohrzucker, da damit eine Geschmacksverbesserung erreicht wird.

In den nachfolgenden Beispielen werden detaillierte Rezepturen fürbehandlungsgerechte Formen des erfindungsgemäßen
30 Mittels gegeben, ohne die vorliegende Erfindung darauf beschränken zu wollen:

Beispiel 1

alpha-Ketoglutarensäure 6,000 g/l

5-Hydroxymethylfurfural 2,000 g/l

- N-Acetyl-seleno-L-methionin 1,5 mg/l
N-Acetyl-L-methionin 150 mg/l
Glucose 50,000 g/l
KOH 85%ig 1,320 g/l
5 NaOH 1,200 g/l

Aus diesen Substanzen wird ein Liter einer Lösung bereitet, indem man zunächst die Ketoglutarsäure in destilliertem Wasser bei einer Temperatur von etwa 50°C löst, das vorher durch Begasen sauerstoffarm gemacht wurde. In die resultierende Lösung werden dann nacheinander NaOH und KOH als Elektrolyte sowie die Glucose eingetragen, wobei gleichzeitig ein pH-Wert von etwas über 4 eingestellt wird. Der so erhaltenen klaren Lösung werden schließlich unter Rühren das Hydroxymethylfurfural und die beiden Methioninderivate hinzugefügt. Man erhält so eine klare, leicht gelbliche Lösung, die pro Liter 6 g Ketoglutarsäure, 2 g 5-Hydroxymethylfurfural, 1,5 mg N-Acetyl-seleno-L-methionin und 150 mg N-Acetyl-L-methionin als Wirkstoffe und ferner 50 g Glucose sowie Elektrolyte in folgenden molaren Konzentrationen enthält:

- 20 Na^+ 30,00 mmol/l
 K^+ 20,00 mmol/l

Der pH-Wert der Lösung beträgt 4,90. Die Lösung hat eine berechnete Osmolarität von 385 mosmol/l Lösung. Sie wird zur Anwendung als Infusionslösung in Flaschen von 1/2 Liter Inhalt abgefüllt.

Beispiel 2

- alpha-Ketoglutarsäure 16,000 g/l
5-Hydroxymethylfurfural 2,000 g/l
N-Acetyl-seleno-L-methionin 2,3 mg/l
30 N-Acetyl-L-methionin 200 mg/l
Glucose 20,000 g/l
KOH 85%ig 1,650 g/l

NaOH 4,000 g/l

Wie in Beispiel 1 beschrieben wird aus den o.a. Substanzen 1 Liter einer Lösung bereitet, die neben 16 g Ketoglutar-säure, 2,3 mg N-Acetyl-seleno-L-methionin, 200 mg N-Acetyl-L-methionin, 2 g 5-Hydroxymethylfurfural sowie 20 g Glucose und Elektrolyte in folgender molarer Konzentration enthält:

Na⁺ 160,00 mmol/l

K⁺ 25,00 mmol/L

Der pH-Wert der Lösung beträgt 4,1. Die berechnete Osmolarität etwa 362 mosmol/l Lösung. Die Lösung wird in Infusionsflaschen von 1/2 Liter Inhalt abgefüllt.

Beispiel 3

alpha-Ketoglutararsäure 12,000 g/l

5-Hydroxymethylfurfural 2,000 g/l

15 N-Acetyl-seleno-L-methionin 2,0 mg/l

N-Acetyl-L-methionin 150 mg/l

Glucose 20,000 g/l

KOH 85%ig 1,320 g/l

NaOH 4,000 g/l

20 Wie in Beispiel 1 beschrieben wird aus diesen Substanzen 1 l einer Lösung bereitet, die die Wirkstoffe Ketoglutararsäure und 5-Hydroxymethylfurfural im Verhältnis 6:1 enthält. Weiters sind Elektrolyte in folgender molarer Konzentration zugegeben:

25 Na⁺ 100,00 mmol/l

K⁺ 20,00 mmol/L

Der pH-Wert der Lösung beträgt 4,68. Sie wird in Infusionsflaschen von 1/2 l Inhalt abgefüllt.

Beispiel 4

345,12 g alpha-Ketoglutarsäure-mono-Na-Salz, 150 mg N-Acetyl-seleno-L-methionin, 7,5 g N-Acetyl-L-methionin und 1.190 g Staubzucker werden in einem Planetenmischer trocken
5 gemischt und durch ein Sieb der Maschenweite 0,7 mm gesiebt. Das so erhaltene Material wird in den Mischer zurückgegeben und bei laufendem Mischwerk mit 100 g destilliertem Wasser versetzt und bis zur Agglomeratbildung gemischt. Nach Trocknung bei 50°C wird das Produkt durch ein Sieb der Maschen-
10 weite 1,25 mm granuliert und in einem Planetenmischer mit 50,0 g 5-Hydroxymethylfurfural gemischt. Der pH-Wert beträgt etwa 3. Man erhält 1.600 g einer Masse, die als Trinkgranulat eingesetzt werden kann. Sie wird in Portionsbeutel zu je 4 g abgefüllt. Dieser Portionsbeutel enthält 0,75 g Ketoglutar-
15 säure, 0,125 g Hydroxymethylfurfural sowie 0,375 mg N-Acetyl-seleno-L-methionin und 18,75 mg N-Acetyl-L-methionin.

Beispiel 5

Die gleichen Stoffe wie in Beispiel 4, jedoch mit dem Unterschied, dass anstelle der Saccharose übliche Gleit- und
20 Sprengmittel eingesetzt werden, werden zu Tabletten verarbeitet und anschließend mit einem magensaftresistenten Überzug versehen. Sie können zur Behandlung des Dünndarms eingesetzt werden.

Beispiel 6

25 15 g Methylzellulose, die in Form eines flüssigen Schleims vorliegt, werden mit

alpha-Ketoglutarsäure 6,000 g/l
N-Acetyl-seleno-L-methionin 1,5 mg/l
N-Acetyl-L-methionin 75 mg/l
30 KOH 85%ig 0,726 g/l
NaOH 1,200 g/l
NaH₂PO₄.2H₂O 16,00 g/l

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 6,00 g/l

5-Hydroxymethylfurfural 1,00 g/l

vermischt. Die resultierende Lösung einer Viskosität von 20-50 mPa.s und einem pH-Wert von etwa 6 wird auf einen Liter
5 aufgefüllt. Sie kann in Portionen von 1/4 Liter als Klistier verabreicht werden und dient bevorzugt zur Behandlung von Col-
loncarcinomen, wobei die Tagesdosis 2 Klistiere beträgt.

Mit den erfindungsgemäßen Mitteln zur Bekämpfung von Krebs
können prinzipiell alle bösartigen Tumorerkrankungen, die mit
10 einer Erhöhung der alpha-Ketoglutar-säure im Serum verbunden
sind, behandelt werden.

Die Anwendung des erfindungsgemäßen Mittels in der Therapie
von Patienten mit malignen Tumoren an Organen wie Lunge,
Bronchien, Brust, Blase, Magen und dergleichen, die die oben
15 genannte Forderung eines erhöhten Blutspiegels an Ketoglu-tar-
säure erfüllt hatten, führte bei einer Behandlung von einigen
Wochen in den meisten Fällen zu positiven Ergebnissen. So
konnte nach einem Behandlungszeitraum von 1-2 Monaten in meh-
reren Fällen ein Stadium erreicht werden, in dem der zuvor
20 deutlich sichtbare Tumor im Röntgenbild nicht mehr nachweis-
bar war und auch eventuell vorhandene Metastasen erfolgreich
bekämpft waren.

Festzuhalten ist allerdings, dass die Medikation unbedingt
weiter fortgesetzt werden muss, um einen Rückfall, der dann
25 schwer zu bekämpfen ist, zu vermeiden. Es empfiehlt sich je-
doch, im Rahmen der Nachbehandlung die täglichen Dosen, die
zu Beginn 3-30 g Ketoglutarsäure und 1-5 g 5-Hydroxymethyl-
furfural betrug, auf 3-9 g Ketoglutarsäure und 0,5-1,5 g 5-
Hydroxymethylfurfural abzusenken.

30 Der sich mit den erfindungsgemäßen Mitteln einstellende Be-
handlungserfolg äußerte sich auch in einer entscheidenden
Verbesserung des Allgemeinzustandes.

Die Dauer der Behandlung ist unterschiedlich, je nachdem,
wie weit das Krebsgeschehen bereits fortgeschritten ist. Auf-
35 fallend rasche Behandlungserfolge wurden vor allem dort regi-

UW 103

- 15 -

striert, wo sich das Krebsgeschehen noch in einem frühen Stadium befand. Schädliche oder auch nur unangenehme Nebenwirkungen des erfindungsgemäßen Mittels konnten nicht beobachtet werden.

Wien, am 27. November 2002

ZUSAMMENFASSUNG

Mittel mit zerstörender Wirkung auf maligne Tumore, das als Wirkstoff alpha-Ketoglutar säure, N-Acetyl-seleno-L-methionin, N-Acetyl-L-methionin und eine zur Azomethinbildung befähigte Verbindung aus der Gruppe 5-Hydroxymethylfurfural,

- 5 Dehydroascorbinsäure, Maltol und Vanillin enthält, wobei 5-Hydroxymethylfurfural bevorzugt ist. Das Mittel kann sowohl in Form einer Infusionslösung, als orale oder rektale Darreichungsform, aber auch als Spülung in der Krebstherapie eingesetzt werden.

MM/40036

C.Y.L. Handelsges.m.b.H.
A-8010 Graz(AT)

P a t e n t a n s p r ü c h e :

1. Mittel mit zerstörender Wirkung auf maligne Tumore, das als Wirkstoffe alpha-Ketoglutararsäure und mindestens eine in enzymunabhängiger Reaktion zur Azomethinbildung befähigte Verbindung aus der Gruppe 5-Hydroxymethylfurfural, Dehydroascorbinsäure, Maltol und Vanillin umfasst, wobei vorzugsweise das Masseverhältnis der Ketoglutararsäure zu der mindestens einen zur Azomethinbildung befähigten Verbindung größer als 1:1, insbesondere 2:1 bis 12:1, ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Mittel weiters N-Acetyl-seleno-L-methionin und N-Acetyl-L-methionin enthält, wobei Letzteres im Überschuss gegenüber Ersterem vorliegt.
2. Mittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Masseverhältnis von alpha-Ketoglutararsäure zu N-Acetyl-seleno-L-methionin 100:1 bis 20000:1, vorzugsweise 500:1 bis 10000:1, beträgt.
3. Mittel nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Masseverhältnis von N-Acetyl-L-methionin zu N-Acetyl-seleno-L-methionin 20:1 bis 300:1, vorzugsweise 50:1 bis 100:1 beträgt.
4. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass es zusätzlich Glucose, Fructose oder ein Gemisch derselben enthält.
5. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass die zur Azomethinbildung befähigte Verbindung 5-Hydroxymethylfurfural ist.
6. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass es in wässriger Lösung vorliegt und dass das N-Acetyl-seleno-L-methionin in einer Menge von 1,4-2,3 mg/l und das N-Acetyl-L-methionin in einer Menge von 70-230 mg/l vorliegt.

7. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass es intravenös verabreichbar ist und dass der pH-Wert 4-6 beträgt.
8. Mittel nach einem der Ansprüche 1-7, **dadurch gekennzeichnet**, dass es Elektrolyte aus der Gruppe Natrium oder Kalium enthält.
9. Mittel nach den Ansprüchen 4, 5, 6, 7 und 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass alpha-Ketoglutarsäure in einer Konzentration von 3-20 g/l, 5-Hydroxymethylfurfural in einer Konzentration von 1-3 g/l, Glucose in einer Konzentration von 20-100 g/l, Natriumionen in einer Konzentration von 60-160 mmol/l und Kaliumionen in einer Konzentration von 15-40 mmol/l vorliegt.
11. Mittel nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet**, dass alpha-Ketoglutarsäure in einer Konzentration von 6-16 g/l, 5-Hydroxymethylfurfural in einer Konzentration von 1-2,5 g/l, Glucose in einer Konzentration von 20-50 g/l, Natriumionen in einer Konzentration von 70-160 mmol/l und Kaliumionen in einer Konzentration von 20-40 mmol/l vorliegt.
12. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass es in fester oder flüssiger, oral oder rektal zu verabreichender Darreichungsform vorliegt, die die Ketoglutarsäure zumindest zum Teil in Form ihrer Mono-Natrium- oder Mono-Kaliumsalze enthält.
13. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Dosierungseinheiten 3-9 g alpha-Ketoglutarsäure, 0,5-1,5 g 5-Hydroxymethylfurfural, 1,4-2,3 mg N-Acetyl-seleno-L-methionin und 70-230 mg N-acetyl-L-methionin enthalten.
14. Verfahren zur Herstellung eines Mittels in einer zur intravenösen, oralen oder rektalen Verabreichung geeigneten Form nach einem der Ansprüche 1 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, dass die alpha-Ketoglutarsäure in üblicher Weise mit einem physiologisch verträglichen Verdünnungs-

5

- 10

20

17. Verwendung der in den Ansprüchen 1-11 genannten Stoffe zur Herstellung eines Arzneimittels gegen maligne Tumore.

Wien, am 27. November 2002

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.